

control and bodyweight reduction in Japanese patients with obese type 2 diabetes. J Diabetes Invest: In press.

Nagao M, Asai A, Inaba W, et al. Characterization of pancreatic islets in two selectively bred mouse lines with different susceptibilities to high-fat diet-induced glucose intolerance. PLoS ONE 9: e84725, 2014

## 2. 学会発表

### 1) 国際学会

47 回欧州糖尿病学会

Asai A, Nakagawa K, et al: Selective breeding of mice which are prone and resistant to high fat diet-induced obesity and hyperglycemia

第 48 回欧州糖尿病学会 10 月 1-5 日、2012; Berlin, Germany

Asai A, Nagao M, Kawahara M, et al: Selectively bred mice with different susceptibilities to diet-induced glucose intolerance

Nagao M, Asai A, Kawahara M, et al: Characterization of pancreatic islets from two lines of selectively bred mice with different susceptibilities to high fat diet-induced glucose intolerance

第 49 回欧州糖尿病学会

Asai A, et al. Repetitive selective breeding for susceptibility to glucose intolerance accelerates atherosclerotic lesion formation in mice. EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes

Nagao M, et al. Impaired islet function and structure in mice with

hereditary predisposition to high fat diet-induced glucose intolerance. EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (49th)(Barcelona, Spain), 2013.9.

### 2) 国内学会

#### (1) 特別講演

日本動脈硬化学会総会・学術集会(第 45 回)(東京), 2013.7

及川 眞一: 糖・脂質代謝と臓器障害..

日本油化学会年会(第 52 回)(仙台), 2013.9. 及川 眞一: 糖と脂質の代謝関連.

#### (2) パネルディスカッション

日本糖尿病学会年次学術集会(第 56 回)(熊本), 2013.5

及川 眞一: LDL-C 低下療法の意義とその目標値 LDL-C<100mg/dl を考える..

#### (3) シンポジウム

日本内分泌学会学術総会(第 86 回)(仙台), 2013.4.

長尾 元嗣ほか: 高脂肪食による体重増加や耐糖能異常の発症を規定する遺伝的要因の解析:マウスを用いた長期選抜交配からの考察(シンポジウム 肥満に関する骨格筋・脂肪・代謝).

日本糖尿病合併症学会(第 28 回)(旭川), 2013.9. 長尾 元嗣ほか: 高血糖と動脈硬化-実験動物からのアプローチ-(シンポジウム 糖尿病大血管症の予防・治療を目指した新しい治療戦略).

日本臨床生理学会総会(第 60 回)(東京), 2013.11.

真山 大輔ほか: 間接熱量測定計を用いた 2 型糖尿病患者における食事誘導性熱産生の測定とその意義(シンポ

ジウム メタボリックシンドロームと動脈硬化).

(4) 一般演題

第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会

開催地 北海道札幌

期日 ; 2011 年 5 月 19 日 (月) ~ 21 日 (金)

長尾元嗣、浅井 明、佐藤友紀、中島 泰、高谷磨紀代、竹光秀司、首藤真理子、原田太郎、谷村恭子、岡島史宜、杉原 仁、及川眞一  
選抜交配により作成した高脂肪食感受性肥満糖尿病マウスと高脂肪食抵抗性マウスの耐糖能に関する検討

中島 泰、長尾元嗣、浅井 明、武市奈緒美、高谷磨紀代、佐藤友紀、竹光秀司、首藤真理子、原田太郎、谷村恭子、岡島史宜、杉原 仁、及川眞一  
選抜交配により作成した高脂肪食感受性肥満糖尿病マウスと高脂肪食抵抗性マウスの基礎代謝量に関する検討

竹光秀司、武市奈緒美、高谷磨紀代、佐藤友紀、首藤真理子、長尾元嗣、加納稔子、原田太郎、石崎晃、中島泰、岡島史宜、杉原仁、及川眞一  
頸動脈エコーにおけるプラークの存在部位とその関連因子との検討

第 43 回日本動脈硬化学会総会学術集会

Nagao M, Asai A, Sato Y, Nakajima Y, Takaya M, Takemitsu S, Sudo M, Harada T, Tanimura K, Okajima F, Sugihara H, Oikawa S: Analysis for the Lipid Profiles of Selectively Bred High Fat Diet Induced Obese

and Diabetes Prone Mice (SOD-P) and Resistant Mice (SOD-R) Strains

Yasushi Nakajima, Makiyo Takaya, Syuji Takemitsu, Yuki Sato, Mariko Sudo, Mototsugu Nagao, Kyoko Tanimura, Fumitaka Okajima, Hitoshi Sugihara, Shinichi Oikawa  
New nutritional approach to anti-atherosclerosis -The review and the future aspect-  
Practice of diet therapy for metabolic syndrome

浅井明、仲川清隆、永島和幸、宮澤陽夫、及川眞一

Biochemistry and measurement of phosphatidylcholine hydroperoxide (PCOOH): implications for atherosclerosis. (シンポジウム)

第 32 回日本肥満学会

小林俊介、長尾元嗣、中島 泰、谷村恭子、岡島史宜、及川眞一  
選抜交配により作成した高脂肪食誘導性耐糖能異常マウスと高脂肪食抵抗性マウスの生下時体重と乳児期体重の推移に関する検討

第 26 回日本糖尿病合併症学会

長尾元嗣、浅井 明、佐藤友紀、中島 泰、高谷磨紀代、竹光秀司、首藤真理子、原田太郎、谷村恭子、岡島史宜、杉原 仁、及川眞一  
選抜交配により作成した高脂肪食誘導性耐糖能異常マウスと高脂肪食抵抗性マウスのランゲルハンス島形態に関する検討

第 49 回日本糖尿病学会 関東甲信越地方会

高谷磨紀代、中島泰、武市奈緒美、佐藤友紀、竹光秀司、長尾元嗣、原田太郎、石崎晃、岡島史宜、杉原仁、

及川眞一

ステロイド治療が奏功した好酸球増加合併の抗インスリン抗体陽性2型糖尿病患者の一例

第21回 臨床内分泌代謝 Update 高野 綾子、中島 泰、岡本 宗雄、武市 奈緒美、若栗 稔子、石崎 晃、田村 秀人、杉原 仁、及川 眞一

急性副腎不全を契機に診断された両側副腎原発悪性リンパ腫の一例

武市奈緒美、田村秀樹、若栗稔子、石崎晃、杉原仁、渡辺淳、五十嵐健人、赤須東樹、島田隆、清水一雄、磯部和正、新里寿美子、竹越一博、及川眞一 TMEM127 遺伝子に生殖細胞変異を認め LOH を確認した両側褐色細胞腫

第38回 日本神経内分泌学会 学術集会

加納稔子、根本崇宏、石崎 晃、杉原 仁、及川眞一、芝崎 保  
ラット初代培養視床下部細胞を用いた GHRP-2 の HPA 軸に対する作用機序の解明

第84回日本内分泌学会学術総会

武市奈緒美、杉原仁、加納稔子、石崎晃、竹光秀司、佐藤友紀、長尾元嗣、首藤真理子、原田太郎、中島泰、岡島史宜、田村秀樹、芝崎保、及川眞一

GHRP 試験とインスリン低血糖試験によるコルチゾールの反応性についての比較検討

遺伝医学合同学術集会 2011/第18回 日本遺伝子診療学会大会/第35回日本遺伝カウンセリング学会学術集会/第17回日本家族性腫瘍学会学術武市奈緒美、田村秀樹、加納稔子、石崎

晃、杉原仁、渡辺淳、五十嵐健人、赤須東樹、島田隆、清水一雄、磯部和正、新里寿美子、竹越一博、及川眞一

TMEM127 遺伝子に新規生殖細胞変異を認めた両側褐色細胞腫の1症例

第12回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会

武市奈緒美、杉原 仁、若栗稔子、石崎 晃、竹光秀司、佐藤友紀、長尾元嗣、近藤麻加、原田太郎、中島泰、岡島史宜、田村秀樹、中村恭子、檀 和夫、及川眞一

急速に副腎不全を来した両側副腎悪性リンパ腫の一例

第54回日本老年医学会—6月、東京 佐藤友紀、中島 泰、長尾元嗣、他：部位別頸動脈プラーク測定は高齢者における動脈硬化性病変のリスク評価に重要である

糖尿病合併症学会—11月、福岡 竹光秀司、原田太郎、武市奈緒美、他：糖尿病網膜症と頸動脈エコーにおけるプラークの関連について

日本内分泌学会学術総会(第86回)(仙台), 2013.4

原田 太郎ほか：原発性アルドステロン症に対してのエプレレノン投与による血管機能の改善は頸動脈プラークにより異なる..

武市 奈緒美ほか：当科における甲状腺中毒症を伴う有痛性甲状腺腫の検討.  
高野 綾子ほか：原発性アルドステロン症における迅速 ACTH 試験を含む4種負荷試験についての検討.

長峯 朋子ほか：両側副腎腫瘍におけるシンチグラムの有用性について.

日本糖尿病学会年次学術集会(第 56 回)(熊本), 2013.5

杉原 仁ほか: 肥満 2 型糖尿病患者における  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬( $\alpha$  GIs)3 製剤による臨床効果の比較(N-CURE study).

稲垣 恭子ほか: 糖尿病患者における non-HDL-C 濃度と各種脂質パラメーターとの関係.

原田 太郎ほか: 起立負荷時の心拍変動解析による糖尿病自律神経障害の評価.

高谷 磨紀代ほか: 2 型糖尿病患者において各種の血糖コントロール指標に加齢が与える影響.

長尾 元嗣ほか: 高脂肪食に対する耐糖能異常の感受性が異なる新規選抜交配モデルマウスの単離豚島に関する解析.

真山 大輔ほか: 2 型糖尿病患者における食事誘導性熱産生の測定とその意義.

竹光 秀司ほか: 糖尿病教育入院患者の FMD の改善と喫煙状態の関連について.

小林 俊介ほか: 高脂肪食に対する耐糖能異常の感受性を規定する遺伝的要因の考察: マウスを用いた長期選抜交配から.

日本動脈硬化学会総会・学術集会(第 45 回)(東京), 2013.7.

原田 太郎ほか: 原発性アルドステロン症に対してのエプレレノン投与による血管機能の改善は年齢により異なる.

長尾 元嗣ほか: 高脂肪食誘発性耐糖能異常に対する感受性の異なる 2 系統の選抜交配マウスにおける耐糖能・体重・摂餌量の世代間比較.

竹光 秀司ほか: 糖尿病教育入院患者の CAVI と CKD の関連について.

小林 俊介ほか: 詳細な脂質プロファイルを分析し得た spur cell anemia の一例.

周東 佑樹ほか: 高脂肪食誘発性耐糖能異常に対する感受性の異なる 2 系統の選抜交配マウスにおける動脈硬化巣形成の選抜交配世代間比較.

日本神経内分泌学会学術集会(第 40 回)(宮崎), 2013.10.

長尾 元嗣ほか: 高脂肪食誘発性耐糖能異常への感受性が異なる 2 系統のマウスにおける摂食行動の検討.

武市 奈緒美ほか: 異所性 ACTH 症候群及び Cushing 病における GHRP 試験の有用性について.

日本糖尿病合併症学会(第 28 回)(旭川), 2013.9.

鈴木 信也(心臓血管研究所附属病院循環器内科)ほか: 糖尿病と心房細動罹患との相関: 都心の循環器専門病院受診者を対象とした解析~心研データベースより~.

竹光 秀司ほか: 糖尿病教育入院患者の FMD と CKD の関連について.

日本内分泌病理学会学術総会(第 17 回)(神奈川), 2013.10.

周東 佑樹ほか: 膵神経内分泌癌による異所性 ACTH 症候群の 1 例.

日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会(第 14 回)(横浜), 2013.10.

篠田 恵ほか: 高齢で診断され甲状腺髄様癌を疑われた MEN2A の一例.

日本糖尿病学会関東甲信越地方会(第 51 回)(横浜), 2014.1.

山本 雅昭ほか: 拳児希望の 1 型糖尿病に対し炭水化物制限食を試みた 1 例.

武市 奈緒美ほか：K. pneumoniaeによる眼内炎と肝膿瘍を合併した2型糖尿病の一例.

小林 俊介ほか：糖尿病と脂質異常症を契機に診断されたspur cell anemiaの一例.

仲村 優子ほか：インスリンへのヘパリン添加が奏功したsubcutaneous insulin resistanceの1例.

山本 友也ほか：糖尿病の母系遺伝が明らかでなかったミトコンドリア糖尿病の一例.

小林 由美子ほか：外来インスリン導入がうまくいかず、血糖コントロール不良となった症例.

臨床内分泌代謝 Update (第23回) (名古屋), 2014. 1.

周東 佑樹ほか：CRH 負荷で奇異性反応を認めた先端巨大症の2例.

高野 綾子ほか：分娩時大量出血から52年後に診断されたSheehan 症候群の一例.

長峯 朋子ほか：先端巨大症にPlummer病を合併した一例.

山口 祐司ほか：有痛性女性化乳房を契機に診断されたBasedow病の1例

日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 (第28回) (宮崎), 2014. 2.

長尾 元嗣ほか：高脂肪食誘導性耐糖能異常への感受性が異なる新規選抜交配モデルマウスのインスリン分泌能に関する解析.

周東 佑樹ほか：高脂肪食誘導性耐糖能異常への感受性が異なる新規選抜交配モデルマウスにおける動脈硬化巣形成に関する解析.

## H. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

図1 ACSにおけるアキレス腱肥厚の頻度

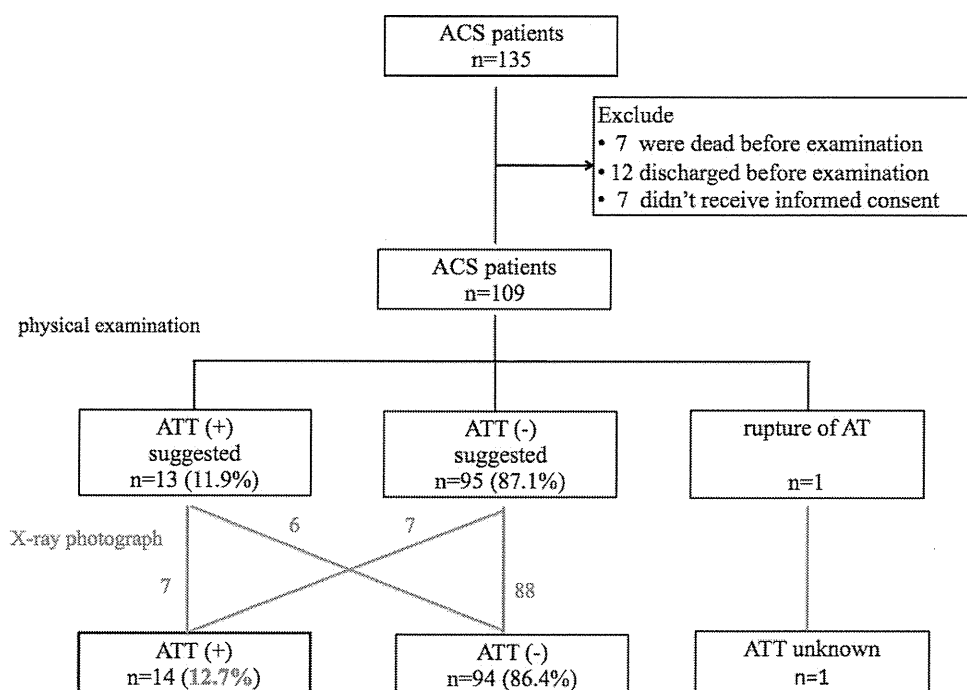


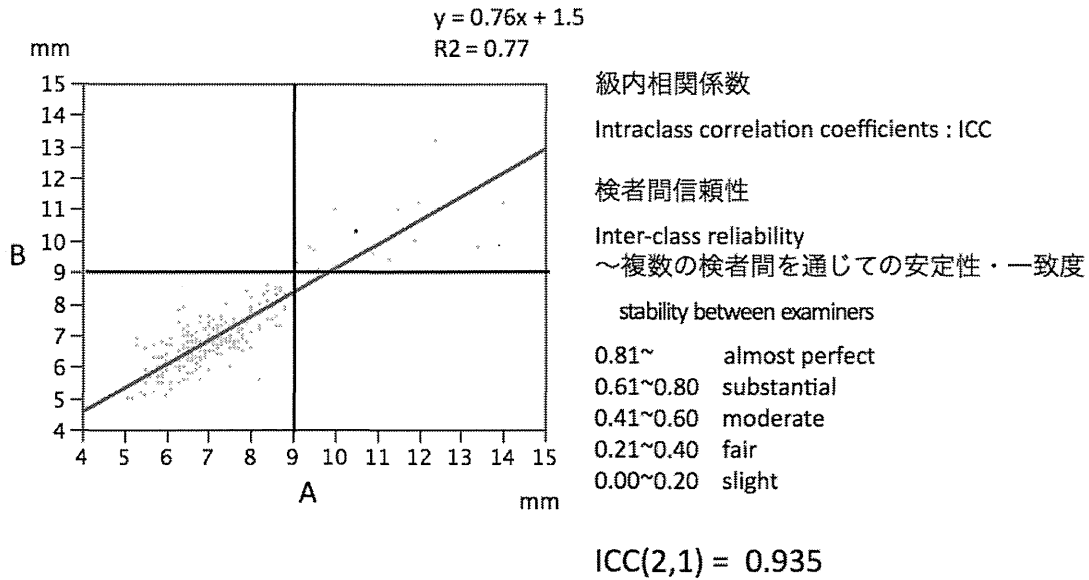
表1 アキレス腱肥厚の有無による検査値の比較

Comparison of clinical and laboratory characteristics between patients with ATT and without ATT

	achilles tendon thickness				P value (+) v.s. (-)
	mean±SD	n	mean±SD	n	
gender (male/female)	76/18	94	12/2	14	
age (y.o.)	68±12		64±15		0.38
Hight (cm)	162±8		164±7		0.66
Weight (Kg)	64.2±11.8		70.6±12.5		0.03
BMI	24±3		26±3		0.02
SBP(mmHg)	134±25		133±17		0.76
DBP(mmHg)	76±16		74±16		0.46
onset age of first ACS (y.o.)	66±12		61±17		0.34
T-cho (mg/dl)	176±40		187±53		0.72
LDL-C (mg/dl)	111±39		120±58		0.74
HDL-C (mg/dl)	43±11		44±11		0.85
TG (mg/dl)	117±84		140±68		0.12
Plasma glucose (mg/dl)	149±64		186±91		0.21
HbA1c (% , NGSP)	6.2±1.3		7.0±1.6		0.04
hypertension	68(72.3%)		11(78.5%)		0.09
Positive for family history of CHD (%)	33(35.1%)		6(42.8%)		0.57
smoking(none/past/current)	18/37/39		5/3/6		
Statin	24(25.5%)		4(28.5%)		0.85
ACS (AMI/ recent MI/ UA)	23/3/10		3/0/1		
ACS treatment(PCI/POBA/CABG)	79/4/10		10/0/4		

Wilcoxon rank sum test    Peason's chi-square test

図2 アキレス腱レントゲンの2読影者間での比較



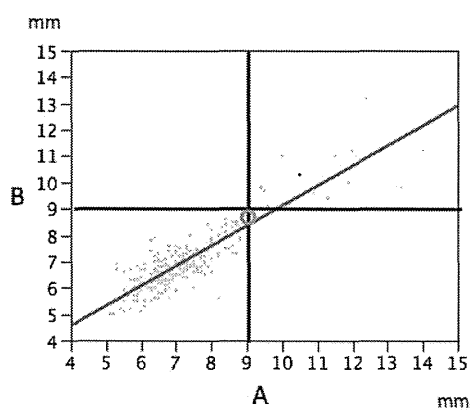
IBM SPSS Statistics ver.20

表2 アキレス腱肥厚 触診とレントゲンでの判定の異なった症例

physical examination ATT(-)	X-ray photograph ATT(-)	年齢	ACS初発	CHD家族歴	TC	LDL	BMI
+/+	5.8/6.4 5.7/6.0	43M	43	+	217	140	27
+/+	7.1/7.4 6.9/7.0	42M	42	-	259	172	34
+/-	8.0/8.0 7.7/7.8	53M	48	-	145	80	23
+/+	8.5/8.3 7.9/8.3	63M	52	+	123		26
+/+	8.6/8.7 7.6/7.3	46M	46	-	170	107	29
+/+	7.6/8.8 6.9/7.9	61M	61	-	193	118	33
physical examination ATT(-)	X-ray photograph ATT(+)						
-/-	10.5/13.4 10.3/9.8	75M	75	-	170	98	26
-/-	11.9/10.0 11/10	41M	41	+	265	188	26
-/-	9.4/8.7 9.0/8.4	70M	70	+	168	100	26
-/-	11.3/7.6 9.4/7.4	74M	74	-	140	35	17
-/-	9.4/9.5 9.7/9.8	80M	80	-	160		27
-/-	9.6/9.6 9.0/9.0	63M	63	-	172		26
-/-	9.9/9.0 9.0/8.3	45M	45	-	135	73	26

図3 2読影者間でアキレス腱肥厚の判定が異なった1例

physical examination ATT(+)	X-ray photograph ATT(-)	年齢	ACS初発	CHD家族歴
+/+	8.4/9.0 8.1/8.8 mm	36M	36	+ 父56歳時



smoking	TC	LDL-C	PG	HbA1c	BMI
+	250	204	199	7.9	29

11



平成25年度厚生労働科学研究研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

原発性高脂血症に関する調査研究

(総合) 研究報告書

## 日本人における高度高中性脂肪血症（膵炎合併例を含む）の原因検索

### —高頻度みられるアポ蛋白 A-V G185C 変異の意味—

分担研究者：	白井厚治	東邦大学医療センター佐倉病院、血管機能学（寄付）
研究協力者：	永山大二	同 内科学講座
	龍野一郎	同 内科学講座
	村野武義、	同 研究開発部
	武城英明	同 臨床検査医学研究室

#### 研究要旨

背景と目的：高中性脂肪血症は高度になると急性膵炎を発症し、まれに死に至る例がある。高度高中性脂肪血症の原因として、従来、血中中性脂肪（TG）分解酵素であるリポ蛋白リパーゼ（LPL）を中心に検索されてきたが、LPL 遺伝子や反応異常が見いだせない例、またLPL活性化因子アポCIIについても異常が見いだせない例が多くみられ、原因特定はまだ充分とは言えない。近年、海外では、新たにGPIHBP1、Lmf1、Angiopoietin like-3(Angptl3)、またアポ蛋白 A-V 異常が指摘されている。

本研究班では、これらについて日本人での実態を明らかにするため、1. 高度高中性脂肪血症例（TG>1000mg/dl）69例、うち急性膵炎発症例12例）を対象に分析を行った。その結果を踏まえ、さらに、2. 頻度が高かったアポ蛋白 A-V 遺伝子変異については症例を増やし104例さらに健常例も含めて検索した。

結果：研究1：LPL 異常型（LPL 欠損型、機能低下型、発現低下型）25例中、変異は計6例（Ex5. D204E 1例 ex4 G215R 1例及び Ex9. S447X 4例）認められた。既知のGPIHBP1 遺伝子変異 G56R、Q115P の頻度を検討したが、変異例は認められなかった。2種類の既知のLmf1 遺伝子変異 Y439X、W464X の頻度を検討したが、変異例は認められなかった。しかし、アポ A-V 遺伝子異常は、5種類の変異のうち G185C 保有例が認められ、53.3%と、明らかに高頻度みとめられた。

研究2. 高度高中性脂肪血症例104例について、アポ蛋白 A-V 遺伝子 G185C 保有を中心に分析を行った。対照健常人（血清 TG 値 150 mg/dl 以下例）では、2.3%であったが、高度高中性脂肪血症例では、高頻度 58.7%に認められた。

考察：、通常、高中性脂肪血症は、肥満、糖尿病、アルコール飲酒で見られる。また、妊婦において高度高中性脂肪血症がみられることがあり、急性膵炎発症例もある。今後、日本人で特異的にみられたこのアポ蛋白 A-V G185C の高度高中性脂肪血症における広範な実態調査、特に妊婦において、急性膵炎予防の観点から、実態調査を開始する必要がある。また、本遺伝子異常（A-V G185C）蛋白が高度高中性脂肪血症をおこす機序については、まだ十分解明されておらず、治療を見据えた原因分析が必要である。

研究分担者氏名: 白井厚治

所属機関: 東邦大学医療センター佐倉病院、血

管機能学 (寄付)

職位 ; 客員教授、

## A. 研究目的

高中性脂肪血症 (高 TG 血症) は、高度な場合 (5000mg/dl 以上)、しばしば急性膵炎を発症し、腹膜炎から時に致死的な場合がある。主に、肥満、アルコール摂取、糖尿病が原因として上げられるが、妊婦でも、まれながらこの高度高 TG 血症が認められる。原因として、通常過食による TG の合成亢進に加え、その背景には血中の TG 水解酵素であるリポ蛋白リパーゼ (LPL) の作用低下が考えられてきた。しかし、実際に高度高 TG 血症例の LPL について調べてみると、これまで知られている LPL の遺伝子異常、蛋白異常が特定できない例もしばしば認められる。近年、血管新生因子と考えられていた Angiotensin like-3 (Angptl3)、TG 血症発症への関与が指摘、また、LPL の血管内皮細胞表面への係留に関連する Glycosyl phosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein 1 (GPIHBP1) やリパーゼの成熟に関与すると言われる Lipase maturation factor-1 (Lmf1) の遺伝子異常が報告されている。

そこで、本研究班では、2011 年、69 例の高度高 TG 血症 (>1000mg/dl) 例で、上記、異常についての検索を行った (研究 1)。その結果を踏まえ、研究 2 では、更に症例を増やし、研究 1 で顕著であったアポ蛋白 A-V (アポ A-V) の遺伝子、G185C 型の頻度について、健常人での頻度も合わせ検討した。

## B. 研究方法

### 研究 1

対象 ; 当院および他院より解析依頼のあった高度高中性脂肪血症 (TG>1000mg/dl) 69 例。年齢は 0~75 歳。男性 39 例、女性 30 例、平均年齢 39.0±19.3 歳) を用いた。急性膵炎併発が 69 例中 12 例 (17.4%) にて認められた。

方法 :

LPL 蛋白量

ヘパリン 30 単位/kg 静注 10 分後血漿 (検査可能な症例 (69 例中 44 例)) についておよびヘパリン静注前血清を材料とし、モノクローナル抗体を用いたサンドイッチ ELISA 法 (積水メディカル) を用いて行った。

LPL 活性

検査可能な症例 (69 例中 44 例) についてヘパリン静注を行い、静注 10 分後血漿を材料とし、1MNaCl により LPL 活性のみが阻害される性質を利用した方法を用いて、得られた遊離脂肪酸量より算出した。

LPL 遺伝子異常の検索

末梢血 (EDTA-2Na 入り採血管にて採血) から DNA を抽出し、その DNA を鋳型として PCR 法にて LPL 遺伝子領域を増幅し、直接塩基配列決定法にて塩基配列を同定した。また既に日本人で報告されている遺伝子異常のうちの 7 種類 (Ex3 Y61X、Ex5 D204E、Ex5 A221del、Ex6 R243C、Ex7 A334T、Ex8 W382X、Ex9 S447X) について、制限酵素断片長多型 (RFLP) 法にて検出を行った。

GPIHBP1 遺伝子解析

末梢血 (EDTA-2Na 入り採血管にて採血) から抽出した DNA を鋳型として PCR 法にて GPIHBP1 遺伝子領域を増幅した。既に報告されている遺伝子異常 2 種類 (G56R、Q115P) について RFLP 法にて検出を行った。

Lmf1 遺伝子解析

末梢血 (EDTA-2Na 入り採血管にて採血) から抽出した DNA を鋳型として PCR 法にて Lmf1 遺伝子領域を増幅した。既に報告されている遺伝子異常 2 種類 (Y439X、W464X) について RFLP 法にて検出を行った。

血清 Angptl3 蛋白量定量

検査可能な症例 (50 例中 29 例) について血清を材料としてモノクローナル抗体を用いた ELISA 法 (IBL) にて測定を行った。

アポ蛋白 A-V 遺伝子解析

末梢血 (EDTA-2Na 入り採血管にて採血) から抽出した DNA を鋳型として PCR 法にてアポ A-V 遺伝子領域を増幅した。既に報告されている遺伝子異常のうちの 5 種類 (S19W、Q139X、Q145X、V153M、G185C) について RFLP 法にて検出を行った。

## 研究2

対象者：当院および他院より解析依頼のあった高度高TG血症104例（年齢は0～76歳。男性66例、女性38例、平均年齢43.9±18.0歳）（表1）を用いた。

なお今回の対象例にて急性膵炎併発が19例（18.3%）認められた。健常対照者は、血清TG値<150mg/dl例44例。

本研究は、東邦大学医学部倫理委員会にて承認を受け実施した。

方法：

研究Iと同様。

## C. 研究結果

### 研究1

#### 1) 高度高TG血症におけるヘパリン静注後LPL蛋白量と活性

Postheparin plasma中のLPL蛋白量、活性測定値より、対象例を欠損型（LPLmass<50、LPL活性<2.0）、機能異常型（LPLmass>100、LPL活性<3.0）、発現低下型（LPLmass:50～150、LPL活性:2.0～4.0）、正常型（LPLmass>150、LPL活性>4.0）の4群に分類した。

69例中、欠損型は7例（10.1%）、機能異常型4例（5.8%）、発現低下型14例（20.3%）、正常型44例（63.8%）であった（表2）。LPL異常である欠損型、機能異常型、発現低下型を合計しても25例（36.2%）であり、対象例の半数以上はLPLが正常と考えられた。

なお今回の対象例にてLPL遺伝子異常を検索したところ、変異例はLPL欠損型、機能低下型、発現低下型といったLPL異常が考えられる群で25例中計6例（Ex5. D204E 1例 ex4 G215R 1例及びEx9. S447X 4例）認められ、LPL正常型でもS447Xが2例認められた（表1）。尚、G215R変異は今までに未報告の遺伝子変異であった。

#### 2) GPIIb/IIIa 1 遺伝子異常頻度

高度高中性脂肪血症例において2種類の既知のGPIIb/IIIa 1 遺伝子変異G56R、Q115Pの頻度を検討したが、変異例は認められなかった。

#### 3) Lmf 1 遺伝子異常頻度

高度高中性脂肪血症例において2種類の既知のLmf1遺伝子変異Y439X、W464Xの頻度を検討したが、変異例

は認められなかった。

#### 4) Angpt13 蛋白量定量

検査可能であった29例について血清中Angpt13濃度を測定したところ、414.4±257.0ng/mlとTG150mg/dl未満の正脂血症群269.7±87.1ng/mlに比して有意な高値を認めた（図2）。

#### 5) アポA-V 遺伝子異常頻度

高度高中性脂肪血症例においてアポA-V遺伝子異常について検索したところ、今回検索した5種類の変異のうちG185C保有例が認められ、高度抗中性脂肪血症の中で53.3%と、明らかな高頻度であった。

## 研究2

#### 1) 高度高TG血症例の臨床背景（表2, 3）

対象は、当院、および精査依頼を受けた高度高TG血症(>1000mg/dl)患者104名で、男性66名、女性38名。糖尿病合併例47.1%。肥満合併(BMI>25kg/m<sup>2</sup>)48.1%。急性膵炎発症例は18.3%にみられた。なお健常対照は、血清TG150mg/dl以下、糖尿病、肥満のない例44名。

高度高TG血症の血清脂質値を表3に示した。平均TG値2029mg/dl。アポ蛋白では、アポCII、CIII、Eとも高値であった。

#### 2) 結果

##### アポA-V 遺伝子異常頻度

アポA-V遺伝子異常について検索したところ、今回検索した5種類の変異のうちヘテロ型、ホモ型は、G185C保有例のみが認められ、ヘテロ型46, 2%、ホモ型12.5%であった。（表4）

正脂血症例ではG185Cのヘテロ型、ホモ型は、2.3%しか認められず、高度高TG血症例にて有意に高頻度であった（p<0.05）（表5）。

アポA-V遺伝子G185Cのヘテロ、ホモ型と血清脂質、アポ蛋白値の関係（表6）

アポA-V遺伝子G185Cのヘテロ、ホモ型と血清脂質の関係をみると、高度高TG血症患者のなかでは、TG値、総コレステロール値、HDL-コレステロール値に差は見られず、また、アポ蛋白CII、CIII、アポEも3群間に差を認めなかった。

糖尿病、肥満も3群間では、ややホモ型で高頻度を認めた。アポAVは、ヘテロ型でやや低下傾向を認め

た。

#### D 考察

研究 I では、高度高 TG 血症 69 例で、LPL 遺伝子異常の頻度は 69 例中 8 例 (11.6%) であった。LPL 以外の要因としてアポ A V 遺伝子異常、GPIHBP1 遺伝子異常と Lmf1 遺伝子異常について、検討したところ、GPIHBP1 遺伝子異常と Lmf1 遺伝子異常は認められなかったが、アポ A V では検索した 5 種類の変異のうち G185C 保有例のみが認められた。そこで研究 II では、高度高 TG 血症の対象を 104 例に増やし、アポ A V G185C 変異を中心に、健常対照も合わせ検討した、

その結果、アポ A V G185C は、研究 I と同様、高度高 TG 血症では、ヘテロ、ホモ型は合わせて、58.7% の頻度でみられた (1)。

一方、血清 TG 値 150mg/dl 以下の脂質正常群では 2.9% みられた。以上から、アポ A V G185C 変異は、高度高 TG 血症群で明らかに高頻度であり、日本人高度高 TG 血症でみられた特異的な所見と思われる。

アポ A V の血清脂質代謝への影響とそのメカニズムについては、まだ明らかでなく、様々な説がある。

アポ A V ノックマウスでは、高 TG 血症が生じること (2)、一方、TG rich-lipoprotein の heparan sulfate proteoglycan との結合に関与し、レムナントの組織への

取り込みに関与するとの報告もある (3)。後者では、LDL-レセプターファミリーの中でも、LRP1、SorLA/LR11 への親和性があり、さらに sortilin への親和性があり、これらを介して、TG rich-lipoprotein の取り込みに関与しているとの説もある (4)。

アポ A V G185C 変異について、血清脂質レベルをみると、野生型、ヘテロ型、ホモ型間では、特に相異はなかった。血清アポ A V の濃度が、ヘテロ型でやや低下していたが、ホモ型でより顕著な現象は見られず、濃度に依存するとは思われなかった。また臨床背景の導尿管、肥満の頻度は、ヘテロ型でやや低い傾向をみたが顕著でなく、体質的な原因に加えて、糖尿病、肥満が増悪要因になっていると思われた。

以上から、一般に高度高中性脂肪血症の主な原因は、肥満、糖尿病、アルコール摂取であるが、遺伝子変異の中では、アポ A-V 遺伝子 G185C が半数以上にみられ

たことは、日本人の高度高 TG 血症の重要な原因遺伝子異常と考えられる。今後、しばしばみられる乳児、及び妊婦での高度高 TG 血症における意味など、広範な疫学的調査が必要と思われた。またそのメカニズムの検討も必要と思われる。

#### E 結論

日本人高度高 TG 血症例では、アポ A V G185C 変異が主要な要員である可能性が示唆された。今後、さらに広範な調査、特に乳児、妊婦での検討が必要と思われる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

準備中

#### H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

#### 引用文献

1. 白井厚治、永山大二、大平征宏、村野武義  
日本人における高度高中性脂肪血症 (膝炎合併例を含む) の原因検索—中性脂肪分解系に作用する諸因子とその意義— 2011 年度厚生労働省「原発性高脂血症」班会議報告
2. Fruchart-Najib J, Baugé E, Niculescu LS, et al.  
Mechanism of triglyceride lowering in mice expressing human apolipoprotein A5. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;319:397-404.
3. Merkel M, Loeffler B, Kluger M, et al. Apolipoprotein AV accelerates plasma hydrolysis of triglyceride-rich lipoproteins by interaction with proteoglycan-bound lipoprotein lipase. *J Biol Chem.* 2005;280:21553-21560.
4. Stefan K, Nilsson J, Stine Christensen et al.,  
Endocytosis of Apolipoprotein A-V by Members of the Low Density Lipoprotein Receptor and the Vps10p Domain Receptor Families\* *J Biol Chemistry*, 2008, 283,38, 25920-25927

表1 高度高TG血症のLPL遺伝子変異

The categorized the LPL abnormality	n	LPL gene analysis	
		Mutant case	Kind of mutations
Protein deficiency type	7 (10.1%)	3	Ex9. S447X: 3
Functional deficiency type	5 (7.2%)	2	Ex5. D204E: 1 Ex5. G215R: 1
Expression decreasing type	13 (18.8%)	1	Ex9. S447X: 1
Normal type	44 (63.8%)	2	Ex9. S447X: 2
<b>Total</b>	<b>69 (100%)</b>	<b>8</b>	Ex5. D204E: 1 Ex5. G215R: 1 Ex9. S447X: 6

表2 高度高TG血症患者の臨床背景 (n=104)

年齢	43.9±18.0 歳
性別	男性66例、女性38例
糖尿病*合併頻度	49例 (47.1%)
肥満**合併頻度	50例 (48.1%)
BMI	25.4±4.1 kg/m <sup>2</sup>
急性膵炎発症例	19例 (18.3%)

表3 高度高TG血症患者の脂質値 (n=104)

T-CHO (mg/dl)	349.6±172.9	LPL <sup>+</sup> mass (pre) (ng/ml)	39.6±20.9 (45~60)
TG (mg/dl)	2029.6±1581.1	LPL mass (post) (ng/ml)	187.0±109.4 (150~250)
HDL-C (mg/dl)	32.4±10.6	LPL activity (μmol/l/37°C)	6.37±4.02 (3~8)
ApoC-II (mg/dl)	17.9±7.3 (1.5~3.8)	HL** activity (μmol/l/37°C)	4.86±2.72 (4~10)
ApoC-III (mg/dl)	42.8±21.0 (5.4~9.0)		
ApoE (mg/dl)	18.3±11.1 (2.8~4.3)		

表4 Incidence of ApoA-V mutation in severe hypertriglyceridemia

	S19W	Q139X	Q145X	V153M	G185C
Wild type (%)	100	100	100	100	41.3
Heterozygote (%)	0	0	0	0	46.2
Homozygote (%)	0	0	0	0	12.5

表5 Comparison of incidence of G185C mutation in patients and normal control

	TG<150 mg/dl n=44	TG>1000 mg/dl n=104
Wild type (%)	97.7	41.3 *
Heterozygote or Homozygote (%)	2.3	58.7 *

\* P<0.05 vs TG<150

表6 Laboratory data in apoA-V gene mutation G185C

	Wildtype	heterozygote	homozygote
n	43	48	13
Age	43.7±19.2	37.6±19.5	47.0±13.6
BMI	25.3±4.1	25.0±4.4	26.9±2.2
Total Cholesterol	356.5±157.8	352.6±198.3	316.7±117.9
Triglyceride	1952.0±1127.2	2161.6±2006.1	1796.6±1011.1
HDL-C	32.2±10.1	32.4±11.3	32.7±10.3
Apolipoprotein C-II	17.2±8.6	18.3±6.9	19.2±3.6
Apolipoprotein C-III	40.4±22.1	44.6±21.9	43.5±15.5
Apolipoprotein E	17.7±10.3	18.6±11.3	18.8±14.1
Apolipoprotein A-V	1192.8±1090.8	601.8±689.7	937.7±756.1
Diabete%	48.9	43.8	53.8
obesity%	50.0	41.3	66.7
Acute pancreatitis%	20.9	20.0	7.7

## 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

### 分担研究報告書

#### 原発性高脂血症に関する調査研究

研究分担者 代田浩之 順天堂大学医学部 循環器内科学講座 教授

**研究要旨：**急性冠症候群（ACS）の患者にはヘテロ接合体家族性高コレステロール血症（hFH）が高率に存在すると予測されるが、ACS 発症早期から LDL-C が低下すること、早期からスタチンが投与されることによって本来の LDL-C 値を把握することが難しいために hFH の診断と合併率の把握が困難である。しかし、高 LDL-C 血症暴露時間と相関を示すアキレス腱厚（ATT）の測定により hFH 有病率を推測することが可能と考えられる。多施設研究により hFH 合併率と臨床的特徴を検討することにより、hFH が ACS 発症の高リスクであり、早期診断および薬物介入の重要性を広く認識させることが、医療経済および健康寿命の延長に重要と考える。

#### A.研究目的

ATT 測定により ACS 患者における hFH 合併率と臨床的特徴を明らかにする。

#### B.研究方法

ACS を発症した患者（連続症例）に文書による同意取得後、両側 ATT を軟 X 線撮影により測定。アキレス腱厚 9mm 以上で hFH と判断し、その合併率および臨床的特徴を多施設調査で検討。

##### （倫理面への配慮）

- ・人権擁護：症例は施設内で暗号化し、患者情報は個人名を特定できないよう無記名（数値）で提出する。また、調査への参加および参加辞退は個人の自由意志に基づいて実施される。
- ・対象者への不利益：日常診療範囲内の医療行為および、包括医療範囲内の血液検査とレントゲン撮影で、参加しない場合と比較して医療費や健康面の不利益を被ることは無いと考える。
- ・説明と同意：担当医師より書面および口頭にて十分な説明を行い、文書による同意を得る。

#### C.研究結果

ACS 連続症例（n=344, M/F=274/70）の平均年齢は 65 歳、平均 LDL-C 値  $119 \pm 41$  mg/dL で、スタチン系薬剤の内服率は 20.3%。ATT 9mm 以上

の症例は 17.9% で、9mm 未満の症例と比較して、有意に若年（ $61 \pm 13$  vs.  $65 \pm 13$ ）で、LDL-C 高値（ $135 \pm 50$  vs.  $118 \pm 37$ ）かつ HDL-C 低値（ $42 \pm 9$  vs.  $46 \pm 12$ ）であった。BMI、喫煙率、高血圧および糖代謝異常の合併率には差がなく、早発性冠動脈疾患の家族歴は 13.2% と高率であったが対照群と有意差なし（6.6%）。hFH の診断基準を満たす症例は 28.3% で対照群の 0.8% に比べて有意に高率で、ACS 症例ではアキレス腱厚による hFH の診断は有用と考えられる。ACS の病型に特徴はないが、左前下行枝の 1 枝病変が多い傾向を認める。また、院内予後は良好であった。1970 年代の米国の報告と比較して、60 歳未満での hFH 合併率は非常に高い（23.5 vs. 4.1%）が、一方で、日本人の hFH は 60 歳以上で ACS を発症する患者が多いことも明らかになった（14.9 vs. 0.7%）。

#### D.考察

ATT 測定は ACS を発症した症例における hFH 診断に有用と考えられる。臨床的特徴として、比較的若年で高 LDL-C 血症を呈する以外に非 hFH と有意差がないため、ATT 測定が少なくとも ACS を発症する高リスク病態の患者をスクリーニングするのに有用な検査と考えられた。

## E. 結論

軟 X 線撮影による ATT 測定は ACS 発症後の hFH 診断に有用で、アキレス腱厚を基準とした hFH の合併率は約 18%であったが、60 歳未満で早発性に発症した ACS 症例では約 4 人に 1 人が hFH と高率である。早期診断と薬物介入により心血管事故の抑制は可能と考えられ、医療経済と健康寿命の延長にとっても重要である。

## F. 研究発表

(論文発表)

1. Yaginuma K, Kasai T, Miyauchi K, Kajimoto K, Amano A, Daida H. Propensity score analysis of 10-year long-term outcome after bypass surgery or plain old balloon angioplasty in patients with metabolic syndrome. *Int Heart J.* 52: 372-376; 2011
2. Ogita M, Miyauchi K, Dohi T, Wada H, Tsuboi S, Miyazaki T, Nishino A, Yokoyama T, Kojima T, Yokoyama K, Kurata T, Daida H. Gender-based outcomes among patients with diabetes mellitus after percutaneous coronary intervention in the drug-eluting stent era. *Int Heart J.* 52: 348-352; 2011
3. Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, Yokoyama T, Ohkawa R, Nakamura K, Yanagisawa N, Tsuboi S, Ogita M, Yokoyama K, Kurata T, Yatomi Y, Daida H. Decreased circulating lipoprotein-associated phospholipase A2 levels are associated with coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis.* 219:907-912; 2011
4. Nishino A, Kasai T, Miyauchi K, Nakajima N, Yokoyama T, Yokoyama K, Kurata T, Daida H. Long-term effect of metabolic syndrome with and without diabetes mellitus on coronary revascularization in Japanese patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol.* 34: 610-616; 2011
5. Dohi T, Miyauchi K, Ohkawa R, Nakamura K, Kishimoto T, Miyazaki T, Nishino A, Nakajima N, Yaginuma K, Tamura H, Kojima T, Yokoyama K, Kurata T, Shimada K, Yatomi Y, Daida H. Increased circulating plasma lysophosphatidic acid in patients with acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta.* 413: 207-212; 2011
6. Inoue K, Suwa S, Ohta H, Itoh S, Maruyama S, Masuda N, Sugita M, Daida H. Heart fatty acid-binding protein offers similar diagnostic performance to high-sensitivity troponin T in emergency room patients presenting with chest pain. *Circ J.* 75: 2813-2820; 2011
7. Fukao K, Shimada K, Hiki M, Kiyonagi T, Hirose K, Kume A, Ohsaka H, Matsumori R, Kurata T, Miyazaki T, Daida H. Effects of calcium channel blockers on glucose tolerance, inflammatory state, and circulating progenitor cells in non-diabetic patients with essential hypertension: a comparative study between Azelnidipine and amlodipine on glucose tolerance and endothelial function - a crossover trial (AGENT). *Cardiovasc Diabetol.* 10: 79-85; 2011
8. Ogita M, Miyauchi K, Kurata T, Yokoyama K, Dohi T, Tsuboi S, Miyazaki T, Nishino A, Yokoyama T, Daida H. Clinical impact of angiographic restenosis after bare-metal stent implantation on long-term outcomes

- in patients with coronary artery disease. *Circ J.* 2011 75: 2566-2572; 2011
9. Sato H, Kasai T, Miyauchi K, Kubota N, Kajimoto K, Miyazaki T, Nishino A, Yaginuma K, Tamura H, Kojima T, Yokoyama K, Kurata T, Amano A, Daida H. Long-term outcomes of women with coronary artery disease following complete coronary revascularization. *J Cardiol.* 58: 158-164; 2011
  10. Konishi H, Kasai T, Miyauchi K, Kajimoto K, Kubota N, Dohi T, Amano A, Daida H. Association of low glomerular filtration rate with the incidence of stroke in patients following complete coronary revascularization. *Circ J.* 75:2372-2378; 2011
  11. Nishitani M, Shimada K, Sunayama S, Masaki Y, Kume A, Fukao K, Sai E, Yamashita H, Ohmura H, Onishi T, Shioya M, Sato H, Shimada A, Yamamoto T, Amano A, Daida H. Impact of diabetes on muscle mass, muscle strength, and exercise tolerance in patients after coronary artery bypass grafting. *J Cardiol.* 58: 173-180; 2011
  12. Miyazaki S, Daimon M, Miyazaki T, Onishi Y, Koiso Y, Nishizaki Y, Ichikawa R, Chiang SJ, Makinae H, Suzuki H, Daida H. Global longitudinal strain in relation to the severity of aortic stenosis: a two-dimensional speckle-tracking study. *Echocardiography.* 28: 703-708; 2011
  13. Fukushima Y, Hirayama S, Ueno T, Dohi T, Miyazaki T, Ohmura H, Mokuno H, Miyauchi K, Miida T, Daida H. Small dense LDL cholesterol is a robust therapeutic marker of statin treatment in patients with acute coronary syndrome and metabolic syndrome. *Clin Chim Acta.* 412: 1423-1427; 2011
  14. Yokoyama K, Miyauchi K, Kawamura M, Kajimoto K, Dohi T, Yamagami S, Kano T, Amano A, Hosoda Y, Daida H. String-sign in left internal thoracic artery is associated with regression in left main trunk stenosis after coronary artery bypass. *Int Heart J.* 52: 84-87; 2011
  15. Kojima T, Miyauchi K, Yokoyama T, Yokoyama K, Kurata T, Suwa S, Kawamura M, Tamura H, Okazaki S, Inoue K, Fujiwara Y, Sumiyoshi M, Tanimoto K, Nakazato Y, Yamagami S, Hiro T, Komiyama N, Daida H. Azelnidipine and amlodipine anti-coronary atherosclerosis trial in hypertensive patients undergoing coronary intervention by serial volumetric intravascular ultrasound analysis in Juntendo University (ALPS-J). *Circ J.* 75: 1071-1079; 2011
  16. Sekita G, Hayashi H, Nakazato Y, Daida H. Ventricular fibrillation induced by short-long-short sequence during managed ventricular pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 22: 1181; 2011
  17. Kina K, Masuda H, Nakayama H, Nagatsuka Y, Nabetani T, Hirabayashi Y, Takahashi Y, Shimada K, Daida H, Ogawa H, Takamori K, Iwabuchi K. The novel neutrophil differentiation marker phosphatidylglucoside mediates neutrophil apoptosis. *J Immunol.* 186: 5323-5332; 2011



18. Masaki Y, Shimada K, Kojima T, Miyauchi K, Inoue K, Kiyonagi T, Hiki M, Fukao K, Hirose K, Ohsaka H, Kume A, Miyazaki T, Ohmura H, Ohsaka A, Daida H. Clinical significance of the measurements of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with coronary artery disease who have undergone elective drug-eluting stent implantation. *J Cardiol.* 57: 303-310; 2011
19. Dohi T, Miyauchi K, Iesaki T, Tsuruta R, Tsuboi S, Ogita M, Kubota N, Kasai T, Yokoyama T, Daida H. Candesartan with pioglitazone protects against endothelial dysfunction and inflammatory responses in porcine coronary arteries implanted with sirolimus-eluting stents. *Circ J.* 75: 1098-1106; 2011
20. Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, Yokoyama T, Tamura H, Kojima T, Yokoyama K, Kurata T, Daida H. Long-term impact of mild chronic kidney disease in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary interventions. *Nephrol Dial Transplant.* 26: 2906-2911; 2011
21. Kiyonagi T, Iwabuchi K, Shimada K, Hirose K, Miyazaki T, Sumiyoshi K, Iwahara C, Nakayama H, Masuda H, Mokuno H, Sato S, Daida H. Involvement of cholesterol-enriched microdomains in class A scavenger receptor-mediated responses in human macrophages. *Atherosclerosis.* 215: 60-69; 2011
22. Hirose K, Iwabuchi K, Shimada K, Kiyonagi T, Iwahara C, Nakayama H, Daida H. Different responses to oxidized low-density lipoproteins in human polarized macrophages. *Lipids Health Dis.* 10: 1; 2011
23. Tsuruta R, Miyauchi K, Yamamoto T, Dohi S, Tambara K, Dohi T, Inaba H, Kuwaki K, Daida H, Amano A. Effect of preoperative hemoglobin A1c levels on long-term outcomes for diabetic patients after off-pump coronary artery bypass grafting. *J Cardiol.* 57: 181-186; 2011
24. Kasai T, Miyauchi K, Kajimoto K, Kubota N, Dohi T, Tsuruta R, Ogita M, Yokoyama T, Amano A, Daida H. Prognostic significance of glomerular filtration rate estimated by the Japanese equation among patients who underwent complete coronary revascularization. *Hypertens Res.* 34: 378-383; 2011
25. Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, Yokoyama T, Yanagisawa N, Tamura H, Kojima T, Yokoyama K, Kurata T, Daida H. Plaque regression determined by intravascular ultrasound predicts long-term outcomes of patients with acute coronary syndrome. *J Atheroscler Thromb.* 18: 231-239; 2011
26. Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, Yokoyama T, Yanagisawa N, Tamura H, Kojima T, Yokoyama K, Kurata T, Daida H. Higher baseline LDL-C levels amplify the short-term benefit of early intensive statin treatment in acute coronary syndrome. *J Atheroscler Thromb.* 18: 42-48; 2011
27. Dohi T, Kasai T, Miyauchi K, et al. Prognostic impact of chronic kidney disease on 10-year clinical outcomes among patients with acute

- coronary syndrome. *J Cardiol* 60: 438-442, 2012
28. Nishizaki Y, Yamagami S, Suzuki H, et al. Red blood cell distribution width as an effective tool for detecting fatal heart failure in super-elderly patients. *Intern Med* 51: 2271-2276, 2012
  29. Dohi T, Miyauchi K, Ohkawa R, et al. Higher lipoprotein-associated phospholipase A2 levels are associated with coronary atherosclerosis documented by coronary angiography. *Ann Clin Biochem* 49: 527-533, 2012
  30. **Daida** H, Takayama T, Hiro T, et al. ; COSMOS Investigators. High HbA1c levels correlate with reduced plaque regression during statin treatment in patients with stable coronary artery disease: results of the coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS). *Cardiovasc Diabetol* 11: 87-96, 2012
  31. Miyauchi K, Yamazaki T, Watada H, Tanaka Y, Kawamori R, Imai Y, Ikeda S, Kitagawa A, Ono Y, Murayama F, Choi JB, Suwa S, Hayashi D, Kishimoto J, **Daida** H; ADVANCED-J investigators. Management of home blood pressure by amlodipine combined with angiotensin II receptor blocker in type 2 diabetes. *Circ J* 76: 2159-2166, 2012
  32. Yamada A, Takeuchi Y, Nishizaki Y, et al. Bag-valve-mask ventilation with airway adjuncts improves neurological outcomes of in-hospital cardiac arrest. *Intern Med* 51: 1517-1521, 2012
  33. Hashimoto R, Katoh Y, Nakamura K, et al. Enhanced accumulation of adipocytes in bone marrow stromal cells in the presence of increased extracellular and intracellular [Ca<sup>2+</sup>]. *Biochem Biophys Res Commun* 423: 672-678, 2012
  34. Yamase M, Nakazato Y, **Daida** H. Effectiveness of amiodarone versus bepridil in achieving conversion to sinus rhythm in patients with persistent atrial fibrillation: a randomised trial. *Heart* 98: 1067-1071, 2012
  35. Matsumori R, Shimada K, Kiyanagi T, et al. Clinical significance of the measurements of urinary liver-type fatty acid binding protein levels in patients with acute coronary syndrome. *J Cardiol* 60: 168-173, 2012
  36. Suzuki T, Shioya T, Murayama T, et al. Multistep ion channel remodeling and lethal arrhythmia precede heart failure in a mouse model of inherited dilated cardiomyopathy. *PLoS One* 7: e35353, 2012
  37. Nishizaki Y, Yamagami S, Haga K, et al. Usefulness of prominently projected aortic arch on chest radiograph to predict severe tortuosity of the right subclavian or brachiocephalic artery in patients aged >44 years undergoing coronary angiography with a right radial artery approach. *Am J Cardiol* 110: 203-207, 2012
  38. Miyauchi K, **Daida** H, Morimoto T, et al. Reverse vessel remodeling but not coronary plaque regression could predict future cardiovascular events in ACS patients with intensive statin therapy--the extended JAPAN-ACS study. *Circ J* 76: 825-832, 2012
  39. Hirano K, Yamashita T, Suzuki S, et al. Relationship between 24-h Holter recordings and clinical outcomes in patients with permanent atrial fibrillation. *J Cardiol* 60: 42-46, 2012

40. Kajimoto K, Miyauchi K, Yamamoto T, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the treatment of unprotected left main coronary artery disease: one-year outcomes with coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary artery intervention with drug-eluting stent. *J Card Surg* 27: 152-157, 2012
41. Okai I, Inoue K, Maruyama M, et al. Transbrachial intra-aortic balloon pumping for a patient with fulminant myocarditis. *Heart Vessels* 27: 639-642, 2012
42. Inoue K, Kodama T, **Daida** H. Pentraxin 3: a novel biomarker for inflammatory cardiovascular disease. *Int J Vasc Med* 657025, doi: 10.1155/2012/657025. 2012
43. Fukushima Y, Ohmura H, Mokuno H, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol is a practical predictor of long-term cardiac death after coronary artery bypass grafting. *Atherosclerosis* 221: 206-211, 2012
44. Sekita G, Fukushima K, Takeuchi H, et al. Coronary artery fistula with giant aneurysm. *J Card Surg* 27: 602-603, 2012
45. Kasai T, Miyauchi K, Kubota N, et al. Probuocol therapy improves long-term (>10-year) survival after complete revascularization: a propensity analysis. *Atherosclerosis* 220: 463-469, 2012
46. Dohi T, Miyauchi K, Ohkawa R, et al. Increased circulating plasma lysophosphatidic acid in patients with acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta* 413: 207-212, 2012
47. Ohmura T, Iwama Y, Kasai T, Kato T, Suda S, Takagi A, Daida H. Impact of pre-discharge nocturnal pulse oximetry (sleep-disordered breathing) on post-discharge clinical outcomes in hospitalized patients with left ventricular systolic dysfunction after acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2013Nov 23. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.10.048. [Epub ahead of print]
48. Chiang SJ, Daimon M, Ishii K, Kawata T, Miyazaki S, Hirose K, Ichikawa R, Miyauchi K, Yeh MH, Chang NC, Daida H. Assessment of elevation of and rapid change in left ventricular filling pressure using a novel global strain imaging diastolic index. *CircJ* 2013Dec 10. [Epub ahead of print]
49. Nishizaki Y, Shimada K, Tani S, Ogawa T, Ando J, Takahashi M, Yamamoto M, Shinozaki T, Miyauchi K, Nagao K, Hirayama A, Yoshimura M, Komuro I, Nagai R, Daida H. Significance of imbalance in the ratio of serum n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2013Nov 7. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.10.011. [Epub ahead of print]
50. Hirayama A, Tanahashi N, Daida H, Ishiguro N, Chachin M, Sugioka T, Kawai S; on behalf of all ACCEPT study investigators in Japan. Assessing the cardiovascular risk between celecoxib and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Circ J* 2013 Oct 22. [Epub ahead of print]
51. Nishizaki Y, Daimon M, Miyazaki S, Suzuki H, Kawata T, Miyauchi K, Chiang SJ, Makinae H, Shinozaki T, Daida H. Clinical factors associated with classical symptoms of aortic valve stenosis. *J Heart Valve Dis* 22: 287-294, 2013.
52. Yang B, Daimon M, Ishii K, Kawata T, Miyazaki S, Hirose K, Ichikawa R, Chiang SJ, Suzuki H, Miyauchi K, Daida H. Prediction of coronary artery stenosis at rest in patients with normal left

- ventricular wall motion. Segmental analyses using strain imaging diastolic index. *Int Heart J*54: 266-272, 2013.
53. Miura Y, Fukumoto Y, Miura T, Shimada K, Asakura M, Kadokami T, Ando S, Miyata S, Sakata Y, Daida H, Matsuzaki M, Yasuda S, Kitakaze M, Shimokawa H. Impact of physical activity on cardiovascular events in patients with chronic heart failure. *Circ J*77:2963-2972, 2013.
  54. Ueno Y, Yamashiro K, Tanaka Y, Watanabe M, Shimada Y, Kuroki T, Miyamoto N, Daimon M, Tanaka R, Miyauchi K, Daida H, Hattori N, Urabe T. Rationale and Design of the EPISTEME Trial: Efficacy of Post-Stroke Intensive Rosuvastatin Treatment for Aortogenic Embolic Stroke. *Cardiovasc Drugs Ther*2013 Sep 27. [Epub ahead of print]
  55. Naito R, Miyauchi K, Ogita M, Kasai T, Kawaguchi Y, Tsuboi S, Konishi H, Okazaki S, Kurata T, Daida H. Impact of admission glycemia and glycosylated hemoglobin A1c on long-term clinical outcomes of non-diabetic patients with acute coronary syndrome. *J Cardiol*2013 Sep 4. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.07.009. [Epub ahead of print]
  56. Kawata T, Daimon M, Hasegawa R, Toyoda T, Sekine T, Himi T, Uchida D, Miyazaki S, Hirose K, Ichikawa R, Maruyama M, Suzuki H, Daida H. Prognostic value of coronary flow reserve assessed by transthoracic Doppler echocardiography on long-term outcome in asymptomatic patients with type 2 diabetes without overt coronary artery disease. *CardiovascDiabetol*12: 121-128, 2013.
  57. Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M, Yokote K; Japan Atherosclerosis Society. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan -2012 version. *J AtherosclerThromb*20: 517-523, 2013.
  58. Dohi T, Miyauchi K, Ohkawa R, Nakamura K, Kurano M, Kishimoto T, Yanagisawa N, Ogita M, Miyazaki T, Nishino A, Yaginuma K, Tamura H, Kojima T, Yokoyama K, Kurata T, Shimada K, Daida H, Yatomi Y. Increased lysophosphatidic acid levels in culprit coronary arteries of patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*229: 192-197, 2013.
  59. Sai E, Shimada K, Yokoyama T, Sato S, Miyazaki T, Hiki M, Tamura Y, Aoki S, Watada H, Kawamori R, Daida H. Association between myocardial triglyceride content and cardiac function in healthy subjects and endurance athletes. *PLoS One*8(4): e61604, 2013.
  60. Ogita M, Miyauchi K, Miyazaki T, Naito R, Konishi H, Tsuboi S, Dohi T, Kasai T, Yokoyama T, Okazaki S, Kurata T, Daida H. Low high-density lipoprotein cholesterol is a residual risk factor associated with long-term clinical outcomes in diabetic patients with stable coronary artery disease who achieve optimal control of low-density lipoprotein cholesterol. *Heart Vessels*2013 Mar 21. [Epub ahead of print]
  61. Daida H, Miyauchi K, Ogawa H, Yokoi H, Matsumoto M, Kitakaze M, Kimura T, Matsubara T, Ikari Y, Kimura K, Tsukahara K, Origasa H, Morino Y, Tsutsui H, Kobayashi M, Isshiki T; PACIFIC investigators. Management and two-year long-term clinical outcome of acute coronary syndrome in Japan: prevention